

原 著

肺非定型抗酸菌症 32 剖検例についての臨床病理学的検討

田 島 洋・井 樋 六 郎・手 塚 毅  
中 野 昭・松 田 美 彦

国立療養所中野病院

大 島 武 雄

資生会大島病院  
受付 昭和 62 年 1 月 23 日

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY ON 32 AUTOPSY CASES  
OF ATYPICAL-MYCOBACTERIOSIS

Yo TAJIMA \*, Rokuro IZUCHI, Tsuyoshi TEZUKA, Akira NAKANO,  
Yoshihiko MATSUDA and Takeo OHSHIMA

( Received for publication January 23, 1987 )

Thirty-two cases of Atypical Mycobacteriosis (AM) were studied clinico-pathologically. The results were as follows.

1) Of 32 patients, 18 died due to AM itself and the remaining 14 cases due to other diseases such as cancer, interstitial pneumonia and others.

2) In these 18 patients, the enlargement of cavities, the extension of lesions, and the abundant discharge of bacilli continued until their death, and in 16 cases the cause of death was AM-pneumonia. The duration from the onset to death was from 5 years to 10 years ; in 13 patients it was less than 5 years and in the remaining 5 cases, 8 to 10 years. Thirteen patients out of 18 were female.

3) Histologically, productive lesions were fewer in the cases of AM than those of pulmonary tuberculosis. In general, characteristics of the lesions of AM were exudative or proliferative, and the pneumonia has a lesser tendency to give rise to caseous necrosis compared with tuberculosis.

**Key words :** Atypical Mycobacteriosis, Autopsy cases

**キーワードズ :** 非定型抗酸菌症, 剖検例

はじめに

非定型抗酸菌症 (以下 AM 症) は, 原因菌の性状,

感染性, 疫学, 診断基準そして治療など多くの点で結核症とは異なっている。化療効果は特に *M. avium* complex 症においては不良であり, 排菌が持続するものが

\* From Nakano National Chest Hospital, Egota 3-14-20, Nakano-ku, Tokyo, Japan.

多いために、療養所では、AM症患者が累積する傾向にある。また一方では、特に高齢者においては死亡が散見され、治療法、予後、死因などについて真剣に考える時期にきている。

国立療養所中野病院のAM症死亡例は、昭和38年来45例に達し、うち37例が剖検されている。そのうちの32剖検例を臨床病理学的に検討し、併せてAM症の死亡について考察した。

材料および方法

42歳より87歳の、男16例、女16例の計32例。M. avium complex 症11例、M. kansasii 症2例、菌種同定のないⅢ群菌の例19例(1963~1978年)。既往歴、排菌歴、X線写真経過を觀察し、剖検により肺、胸膜、リンパ節病変を觀察した。病理所見は、粟粒結核を除く肺結核剖検例18例と比較検討した。

表1 AM症32剖検例の臨床経過

A群 (AM症死) 18例							* 全身散布型 ** M. kansasii	
	年齢	性	既往症	罹病期間	死 因	病勢推移(学会病型)	菌陰性化	肺 炎
* 1	60	F		3年	AM	ⅠⅢ1 → ⅠⅢ3	無	(-)
2	65	F		3年	AM	ⅡⅢ3 → ⅡⅠ3	無	(+)
3	86	F	気 拡 症	3年	AM	? → ⅡⅢ3	無	(+)
4	67	F	肺 癌 術 後	3年	AM	ⅠⅡ1 → ⅡⅢ3	無	(+)
5	87	M		4年	AM	ⅡⅢ3 → ⅡⅢ3	無	(+)
6	64	F	乳 癌 術 後	4年	AM	ⅡⅢ3 → ⅡⅢ3	有	(+)
7	72	F	妊 娠 腎	10年	AM	ⅡⅢ2 → ⅡⅠ3	有	(+)
8	58	M	肺 結 核	1年	AM	? → ⅡⅢ3	無	(+)
9	66	F	肺 結 核	1年	AM	? → ⅡⅠ3	無	(+)
10	53	M	肺 結 核	2年	AM	ⅠⅡ1 → ⅠⅡ2	無	(+)
** 11	68	M	肺 結 核	3年	AM	ⅠⅡ2 → ⅠⅡ3	無	(++)
12	73	F	肺 結 核	4年	AM	ⅡⅢ3 → ⅡⅠ3	無	(++)
13	76	F	肺 結 核	4年	AM	ⅡⅢ2 → ⅡⅠ3	無	(++)
14	42	F	肺 結 核	5年	AM	ⅠⅡ2 → ⅡⅠ3	無	(++)
15	68	F	結 核 気 拡	8年	AM	ⅡⅢ2 → ⅡⅢ3	無	(++)
16	72	F	肺 結 核	11年	AM	ⅡⅢ2 → ⅡⅢ3	無	(-)
17	71	M	肺 結 核	4年	AM	ⅡⅢ2 → ⅡⅢ2	有	(+)
18	71	F	結 核 肺 癌	5年	AM	ⅠⅢ1 → ⅡⅠ3	無	(++)

B群 (非AM症死) 14例

	年齢	性	既往症	罹病期間	死 因	病勢推移(学会病型)	菌陰性化	肺 炎
1	61	M	I. I. P.	1月	I. I. P.	ⅠⅢ1 → ⅠⅢ1	無	(-)
2	60	M	脳 梗 塞	5月	肺 癌	ⅠⅡ1 → ⅠⅡ1	有	(-)
3	65	M	IIP, 肺癌	7月	肺癌, IIP	ⅠⅢ1 → ⅠⅢ2	有	(-)
4	67	M	リンパ腫	1年	リンパ腫	ⅠⅢ1 → ⅠⅢ1	有	(-)
5	62	F	I. I. P.	3年	I. I. P.	ⅠⅢ2 → ⅠⅢ2	有	(-)
6	80	F	子宮筋腫	4年	肺 炎	ⅡⅢ2 → ⅡⅢ3	無	(-)
7	89	M		15年	肺 炎	ⅡⅢ2 → ⅡⅢ2	無	(-)
8	72	M	結核胃癌	1年	胃癌肺炎	ⅠⅢ2 → ⅡⅢ2	無	(-)
9	75	M	肺 結 核	1年	肺 炎	ⅠⅢ2 → ⅡⅢ2	無	(-)
10	78	F	肺 結 核	1年	脳 出 血	ⅡⅢ2 → ⅡⅢ2	無	(-)
11	54	M	肺 結 核	1年	肺 炎	ⅠⅢ2 → ⅠⅢ2	無	(-)
12	76	M	肺 結 核	2年	肺 炎	ⅡⅢ2 → ⅡⅢ2	無	(-)
** 13	50	M	結核前立癌	3年	前立癌	ⅡⅢ2 → ⅡⅢ2	有	(-)
14	77	M	結核脳梗塞	3年	脳 梗 塞	ⅠⅢ1 → ⅠⅢ1	有	(-)

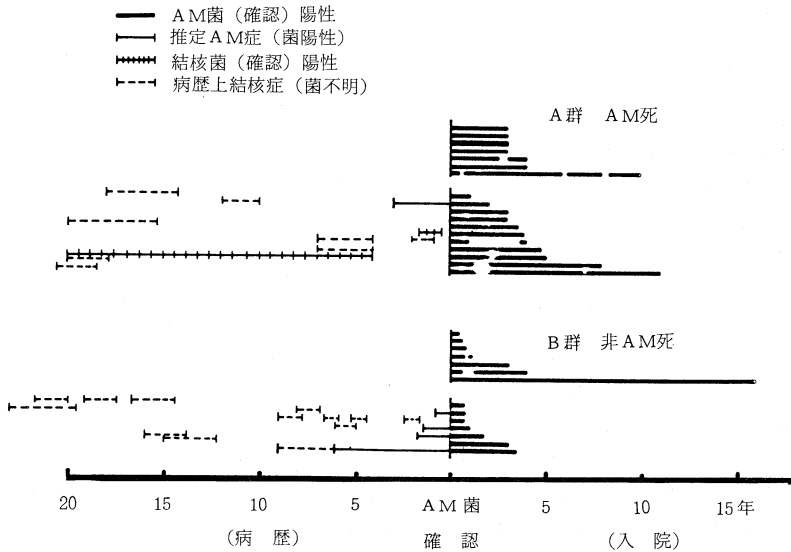


図1 AM症32剖検例(結核)既往症とAM罹病期間

成績

臨床事項：表1、図1に32例の概略を記した。死因がAM症そのものであるか他疾患であるかによってA群とB群に分けた。病歴上の既往症として肺結核歴を有する例が18例、有しない例が14例あり、病理学的検索に際しては考慮した。結核既往歴には3種類があると思われる。

- 1) 結核菌が同定された明らかな結核症……2例ありそれぞれ23年、24年の結核歴をもつ。
- 2) 結核とされていたが菌は不明であり、X線写真の推移からはAM症が推定される3例……それぞれ1年、2年、6年の既往歴である。
- 3) 菌もX線写真経過も不明な、いわゆる結核歴であって、断続した期間が極めて長期間にわたる13例である。

AM症発病より死亡までの期間を罹病期間とするが、結核歴ありの例に関してはAM症確認よりの罹病期間とした。

A群 (AM症死 18例)

18例中13例が女性である。罹病期間は1~11年平均5.9年であるが、15例は5年以内と非常に短い。結核以外の既往症としては、気管支拡張、肺癌術後、乳癌術後、貧血などである。罹病期間中の病巣の推移を学会分類病型で表すと、病巣分布は17例が両側性に、拡がり16例が3型に、空洞は7例がI型に10例がII型にと、大多数が進展拡大を示した。1例は全身散布型へ進

展した。経過中に菌陰性化を見たものが4例あったが、すべて再陽性化した。死因は1例は全身散布型への進展であるが、16例はAMによる肺炎が主因であった。経過の明らかな4例を呈示する。

症例1：60歳，女 (A群-No.1)

左上肺野の腫瘍陰影にて左肺全切除術が行われた。組織像は、組織球、幼若類上皮細胞を主体とし、少数の巨細胞を混ざる肉芽腫様の病変であった。手術後6カ月、胸骨、右頸部リンパ節の膿瘍を生じ、膿よりAM菌が検出された。全身骨膿瘍、肺粟粒陰影を生じて発病後2年7カ月にて死亡した。剖検にて全身散布型AM症が確認された。

症例2：67歳，女 (A群-No.4)

肺癌にて右下葉切除が行われて4年後、右肺上野にブラと胸膜肥厚像が現れ、血痰、発熱、ブラ内のニボー形成とともに、AM菌 (*M. avium complex*) が検出された。右肺は巨大空洞化、左肺は浸潤影が拡大した (bII1→bII3)。発病より3年後に死亡した。剖検にて右肺の巨大空洞と両肺多数の被包乾酪巣、左肺の乾酪化を伴う広汎新鮮な肺炎病巣が認められた。各病巣内には抗酸菌が検出された。

症例3：72歳，女 (A群-No.7)

両肺野の不規則な線維状陰影、咳、痰で発病した。AM菌 (III群，菌種は非同定) が検出された。SM, PAS, INH で一時菌陰性化がみられたが、漸次陰影は増加が続き、菌は持続陽性となった。3年後には小空洞も出現し (bII2)、7年後には多発空洞型となり、10

年後には広汎空洞型 (bI3) となって肺炎を生じ、全身衰弱で死亡した。剖検により多発性不整形大空洞、乾酪化を伴う広汎な肺炎、軽度の肺、腎、肝、脾の血行散布巣を認めた。

以上3例は結核歴を持たない、いわゆる一次性のAM症例であるが、次に結核症の治癒後に出現したいわゆる二次性のAM症例を1例呈示する。

症例4：73歳、女 (A群-No.12)

昭和28年に肺結核発病、9カ月化療の既往がある。24年後の52年、両肺に索状陰影が見られ (bIII3)、ガフキー10号、+4コロニーで結核菌が同定されたが、同時にAM菌らしいコロニーの混在が見られた。結核菌は耐性なく、INH、RFPにて6カ月間菌陰性であったが、同年末右下悪化とともにAM菌 (*M. avium* complex) が出現した。以後大量排菌が持続し、浸潤散布陰影が漸増し、多房型空洞が出現し (bI3)、全身衰弱が高度となり、発病4年後に左肺に肺炎様陰影が拡がり死亡した。剖検により、多房型大空洞、AM性肺炎、小病巣散布が認められた。肺内7カ所の病巣からAM菌を培養し得たが、結核菌は検出されなかった。本例は、結核症の治癒後にAM症を発病したもので、AM症の発病以後の病勢は徐々にではあるが、常に進行性であり、最後に急性進展を以て死亡した。

以上、4例共に病勢は常に進行性で、病変の破壊性も高度である。症例1は血行散布型に進展し、症例3は軽度ながら成人のAM症としては極めて稀な血行散布を発生していた。また症例3は、10年間にわたって微小病巣から高度病変に、徐々にではあるが止まることのない進展を示した。AM症の進展性という一面を示した症例と言える。またAM死群の18例中の13例が女性であることは注目される。

B) 群 (非AM症死14例)

14例中11例が男性である。既往症として、肺結核以外に間質性肺線維症 (I. I. P.)、肺癌、リンパ腫、脳梗塞などがあり、死因はそれら原疾患や肺炎となっている。罹病期間は1年以内が8例もあり、15年の1例を除いてすべて4年以内である。病勢の推移は、罹病期間中

殆ど不変であって、病巣分布も13例は学会分類2以下と小さい。空洞はほぼ全例に認められるがすべてII型のものである。

期間中に菌陰性化が見られたものが6例あり、うち4例は再陽性化を見なかった。びまん性I. I. P. の経過中にAM症を発症した1例を呈示する。

症例5：62歳、女 (B群-No.5)

I. I. P. と診断されて入院、退院をくりかえし、ステロイド投与を受けた。発症10年後当院入院時PaO<sub>2</sub>55 Torrであった。全肺野はびまん性小輪状陰影を呈した。AM菌 (*M. avium* complex) が出現し、左下肺野に空洞を伴う浸潤影が増加して (II2)、菌出現後3年で死亡した。AM症病変は左下葉の一部に局限し、崩壊性の乾酪巣の集合 (一部2.5×2.5の空洞) から成っている。病巣よりAM菌を培養し得た。本症例を含めて3例のI. I. P. 例があり、肺癌例などとともに日和見感染の例と考えられる。

以上32例について臨床像を概観した。A群のAM症死例は病勢の推移が進展性であって、破壊性も高度である。

病理解剖学的事項：血行散布型の1例を除いたAM症31例と、粟粒型でない肺結核の18例の病理所見の比較を表2に記した。

〔空洞〕 AM症例は、特にAM死例においては、空洞形成はかなり高度である。31例中29例に認められ、広汎空洞型 (学会分類-I型) が8例 (27%) であった (結核は50%)。分布葉も3肺葉以上の拡がりをもつものが11例 (38%) もみられる (結核は50%)。形状は凹凸不平の複雑形、多房形のものが多く、厚い膿様壊死層を有して浄化傾向は少ない。壁の肉芽層は特異性炎症像を示して結核との顕著な差は認められない。壊死層内にはおおむね多数の抗酸菌を検出することができる。

〔肺炎〕 AM死の主な原因となっている肺炎は、16例 (AM死例中89%) に認められる。その拡がり結核ほど広汎ではないが、++ (区域~葉) が10例 (62%) に認められた。結核では++~+++ (葉~1側肺程度) の広汎なものが61%もみられたが、AM症

表2 AM症と結核症の病理像比較

例数	空 洞						肺 炎						胸 膜		リンパ節		
	学会分類型		分 布 葉				広 さ*			乾 酪 化			肉 芽 腫		肉 芽 腫		
	II	I	1	2	3	4	+	++	+++	-	+	++	+++	+	++	+	++
AM 31	21	8	10	8	7	4	6	10	0	8	6	1	1	4	1	2	5
Tb 18	9	9	4	5	9	0	5	3	5	0	0	3	10	2	1	4	0

\* : + 区域大    ++ 区域~葉    +++ 葉以上

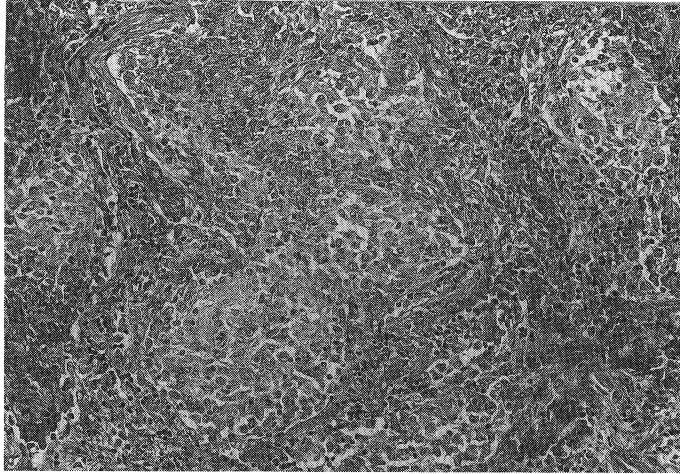


図2 AM症肺炎巣内の肉芽腫(HE×200)。幼若型類上皮細胞を主体とする繁殖性病変で、典型的な結核性(増殖性)肉芽腫の像とは異なる。

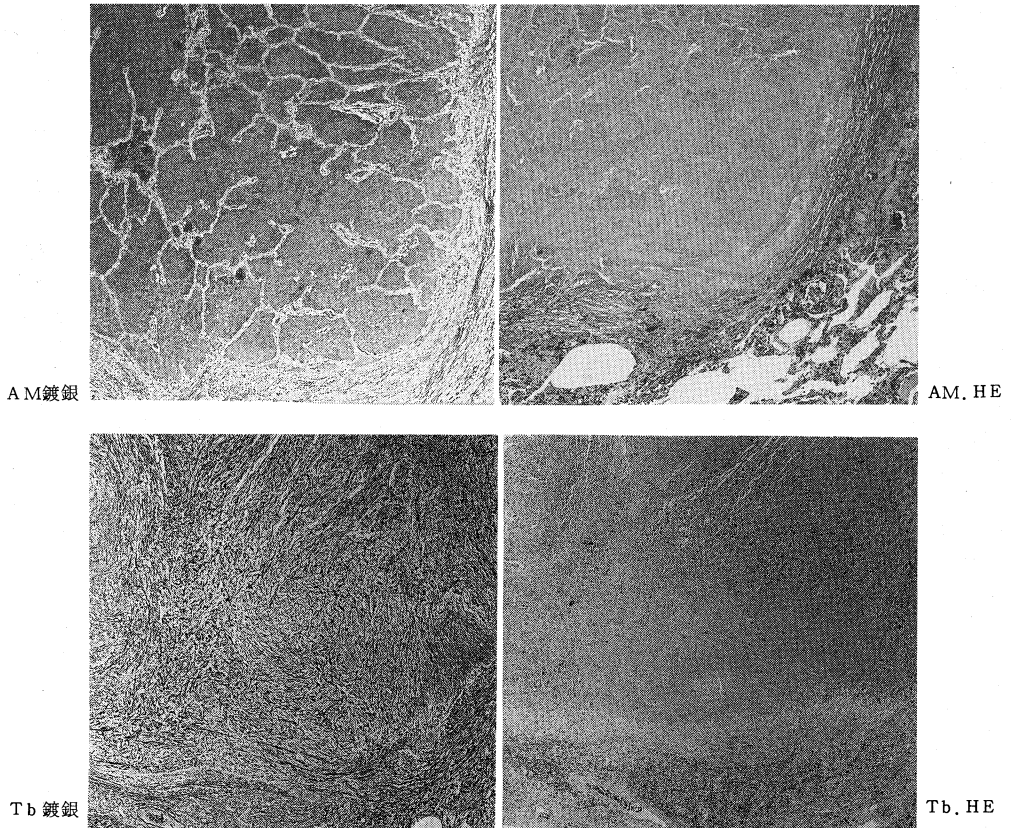


図3 AM症(上)と結核(下)の被包乾酪巣の鍍銀染色による比較。AM症では肺泡像が明らかで病巣の成立が滲出性であったことを示す。結核病巣の格子線維増生の状態は病巣が増殖性であったことを示す。(×40)

では+++はなかった。AM症例の肺炎巣では、結核と異なり乾酪化が起こり難いのが特徴である。結核例では肺炎のみられた10例に+++の乾酪化が見られたが、AM症では++、+++の乾酪化は2例に過ぎなかった。またAM性肺炎では、ステロイド誘発や老人性などの急速進展型の結核でみるようないわゆる無反応性壊死病変はみられない。肺炎巣では、滲出したマクロファージが壊死に陥らないで、幼若型の類上皮細胞化し、集合して繁殖性病変といわれる型の肉芽腫を形成する傾向を示す(図2)。結核の肺炎巣内には成熟型類上皮細胞や巨細胞より成る増殖性肉芽腫病変が形成されるのが通常であるが、AM症ではその傾向は少ない。

〔被包乾酪巣〕 AM症では、結核に比べて被包乾酪巣の形成は少ない。特に乾固した被包の強固な乾酪巣は極めて少ない。病歴上結核既往症をもつ18例は全例が被包乾酪巣を有するが、結核既往歴のない一次性AM症の14例中の7例は全く被包乾酪巣を持たない。

またAM症の被包乾酪巣には結核症と対比し得る特徴的な組織学的所見がある。結核性被包乾酪巣が増殖性病変を主体としているのに対し、AM性被包巣は滲出性病変を主体としている。図3はAM症と結核の被包巣をHE染色と鍍銀染色で対比させたものであるが、AM症病巣は明瞭な肺胞構造を保持して病巣の成り立ちが滲出性であったことを示しており、結核症病巣は鍍銀線維形成が著明で病巣成立が増殖性であったことを示している。AM症は、増殖性病変より滲出性病変が優位の疾患であるということが出来る。

〔胸膜炎〕 AM症においても胸膜炎が随伴する。肉芽腫、フィブリン及び胸水の三所見を認めたもの3例、前二者を認めたもの1例の計4例(13%)があった。結核18例中にも3例(17%)の肉芽腫をもつ胸膜炎があった。結核既往のない14例中13例に陳旧性癒着、8例に肥厚がみられることから、AM症に随伴する胸膜炎はかなり普遍的なもので、結核症と大差ないものと考えられる。

〔肺門リンパ節病変〕 AM症肺門リンパ節には肉芽腫を認める例が7例(23%)あった。+が2例、++が5例であるが、結核では+の4例のみ(22%)で、

AM症の方が病変が高度であった。

### 総括と考察

AM症、結核症共に死亡例は高齢であるが、結核症では30歳代2名、40歳代3名など比較的若年者を含むのに対して、AM症では40歳代が1名のみで平均して高齢(68歳)である。

AM死例18例の罹病期間(発病～死亡)は平均4.3年で、うち12例は3～5年である。山本<sup>1)</sup>は108例の*M. intracellulare*症の5年後の死亡率は27.7%であったと言っている。このような予後や臨床経過や病理解剖所見からみて、AM症が進展性、破壊性ともに顕著な疾患であることを銘記する必要があると思われる。結核症群の罹病期間は一般に長い、平均19年という極端な長期群と、半年以下という急性悪化死亡の2群があるのが特徴である。AM死群では女性が72%(13/18)を占めるのに対して非AM死群では男性が79%(11/14)を占めるという明らかな性差がみられた。下出<sup>2)</sup>は男性の方が死亡率が高いと言っている。

菌の陰性化はAM死、非AM死の両群ともに少ないが、AM死群では陰性化例も再陽性に転じている。下出<sup>2)</sup>は、*M. intracellulare*症の1年以上観察例の陰性化率は化療群で26%であったと述べている。

AM症の病理学的研究報告は多くはない<sup>3)-5)</sup>。結核症との異同が問題となるが、成人の肺型AM症では結核性病変とは基本的に同一であるといえる。しかし、肺炎病巣における乾酪化が乏しいこと、被包乾酪巣などのように病変が滲出性を主体とすること、肉芽腫が幼弱型類上皮細胞を主体とする繁殖型に傾くことなど、いくつかの特徴を数えることができる。

抗酸菌による肉芽腫形成は、宿主の免疫や抵抗性と菌の毒力との関係によって変異することを示す上田<sup>6)</sup>の実験がある(図4)。それによると、強毒菌の場合、抵抗性マウスでは肉芽腫を、感受性マウスでは繁殖、貯留細胞型を、ヌードマウスでは滲出、壊死型病変を形成し、弱毒菌では感受性マウスで肉芽腫と繁殖、そしてヌードマウスで繁殖から滲出病変を形成するという。結核初感染病巣が滲出性病巣であることは知られている。初鹿野<sup>7)</sup>

	抵抗性マウス	感受性マウス	ヌードマウス
強毒菌	肉芽腫	→ 繁殖, 貯留細胞型	→ 滲出, 壊死型
弱毒菌	×	肉芽腫	→ 繁殖 → 滲出
鳥型菌	×		肉芽腫 → 繁殖

図4 菌の毒力と宿主の抵抗性、感受性との関係によって組織の反応性が異なることを示すマウスの実験(上田<sup>6)</sup>)

は、小児AM症で癩腫 leproma 様の肉芽腫の形成を見たことを報告している。

以上いずれの所見も、菌の毒力と宿主感受性との相互関係に深く係わっていると考えられ、AM症と結核症における上述のような病巣反応の差にも同様の機転が働いているものと考えたい。

AM症剖検例の病理学的な検索に際しては、結核既往歴の有無を無視することはできない。症例4のように、明らかな結核菌排出歴がある場合、X写真経過との対比によってある程度肺内病巣が結核病巣かAM症病巣かを特定することができるであろう。結核菌の同定不明でX写真経過との対比が不十分な症例での病理検索は不正確な結論を導きやすいと思われる。

### 結 語

1) AM症剖検例32例について臨床病理学的検討を行った。

2) 32例中18例はAM症そのものが死因であり、その他の14例は癌、間質性肺炎や非特異肺炎を死因としていた。

3) AM死の18例は、経過中病巣や空洞は拡大進展を示し、排菌が持続し、うち16例はAM性肺炎を発症して死亡している。

4) AM死群の罹病期間は5年以内が13例で8～10年が3例であった。

5) AM死群18例中の13例は女性であった。

6) AM症は組織学的に結核症に比べて、増殖性変化が少なく、滲出性あるいは繁殖性病変を主体としており、肺炎や被包乾酪巣にその特徴があらわれている。AM症の肺炎は結核に比して乾酪壊死の傾向が少ない。本論文の要旨は第60回結核病学会総会にて発表した。

### 文 献

- 1) 山本正彦：非定型抗酸菌症，結核，50：541，1979.
- 2) 下出久雄：非定型抗酸菌症死亡例の検討，結核，60：192，1985.
- 3) 田島 洋：非定型抗酸菌症の病理，結核，54：541，1979.
- 4) 田島 洋：非定型抗酸菌症31剖検例の検討，結核，60：192，1985.
- 5) 岩井和郎他：非定型抗酸菌症の病理，臨床と微生物，13：678，1986.
- 6) 上田雄幹：抗酸菌の細胞内寄生性と組織反応の型—マウスの実験結核を中心として，結核，51：491，1976.
- 7) 初鹿野浩：非定型抗酸菌症の病理組織像感染症，2：221，1972.
- 8) 山本正彦：非定型抗酸菌による“粟粒結核”—血行まんえん型非定型抗酸菌症，結核，48：383，1973.